

# Media Farmasi

Jurnal Ilmu Farmasi

Journal of Pharmacy Science Med. (J.F.M.)

Vol. 6 No. 2 September 2007

Penerapan Sifat Logam Timbal (Pb) pada Tanaman Lidah Mertua (*Sansevieria trifasciata* Prain) dan Glodogan (*Polyalthia longifolia* (Sonm.)) Akibat Asap Kendaraan Bermotor Secara Spektrofotometri Serapan Atom  
Any Guntari

Uji Aktivitas Reduksi Senyawa 7-Hidroksi-4-Metilumarin Terhadap Ion Ferri Berdasarkan Serapan Kompleks Ferro-Tenanolin Secara Spektrofotometri Ultraviolet-Visibel  
Puspita Sari Yudi, Nurlina Aznam, Dwi Utami

Assesment of Antibiotic Utilization on Pediatric Patients with Upper Respiratory Tract Infection at Public Health Centres, Gunung Kidul Period of January - June 2000  
D.A. Perwitasari, Akrom

Peningkatan Kelarutan Disolusi Intubasi Piroksikam Melalui Pembentukan Dispersi Padat dengan Polietilen Glikol 4000  
M. Faridyanoor, H. Wulayningsih, Tedjo Yuwono

Aktivitas Antimikroba Molekul Asiri Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dan *Candida albicans* Serta Identifikasi Komponen Kimianya  
Nanik Sulistyani, Hadi Sasongko, Muri Herianti, Lana Mei Lana

Aktivitas Antiproliferasi Isolat Flavonoid Lantoro (*Poncena glauca* (L) Benth) Terhadap Sel Jela  
Nur Khassanah

Pengaruh Pemasaran Buncis (*Phaseolus vulgaris*) Terhadap Penurunan Kolesterol Darah Tikus Wistar  
Sapto Yuliani

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Naga Daging Putih (*Hylocereus undatus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan  
Vivi Sofia





## DAFTAR ISI

### Susunan Redaksi

### Daftar Isi

- Penetapan Kadar Logam Timbal (Pb) pada Tanaman Lidah Mertua (*Sansevieria trifasciata* Prain) dan Glodogan (*Polyalthia longifolia* (Sonn.)) Akibat Asap Kendaraan Bermotor Secara Spektrofotometri Serapan Atom** 1-10  
*Oleh : Any Guntarti*
- Uji Aktivitas Reduksi Senyawa 7-Hidroksi-4-Metilkumarin Terhadap Ion Ferri Berdasarkan Serapan Kompleks Ferro-Fenantrolin Secara Spektrofotometri Ultraviolet-Visibel** 11-16  
*Oleh : Puspita Sari Yudi, Nurfina Aznam, Dwi Utami*
- Assesment of Antibiotic Utilization on Pediatric Patients with Upper Respiratory Tract Infection at Public Health Centres , Gunung Kidul Period of January – June 2000** 17-21  
*Oleh : D.A.Perwitasari, Akrom*
- Peningkatan Kecepatan Disolusi Intrinsik Piroksikam Melalui Pembentukan Dispersi Padat dengan Polietilen Glikol 6000** 23-32  
*Oleh : M. Fardiyannoor, Iis Wahyuningsih, Tedjo Yuwono*
- Aktivitas Antimikroba Minyak Atsiri Daun Sirih Merah *Piper Crocatum* Ruiz & Pav) terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dan *Candida albicans* Serta Identifikasi Komponen Kimianya** 33-39  
*Oleh : Nanik Sulistyani, Hadi Sasongko, Muri Hertanti, Lina Mei Lana*
- Aktivitas Antiproliferatif Isolat Flavonoid Lamtoro (*Leucaena glauca* (L) Benth) Terhadap Sel HeLa** 41-48  
*Oleh : Nurkhasanah*
- Pengaruh Perasan Buncis (*Phaseolus vulgaris* Terhadap Penurunan Kolesterol Darah Tikus Wistar** 49-58  
*Oleh : Sapto Yuliani*
- Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Naga Daging Putih (*Hylocereus undatus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*L.) Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan** 59-66  
*Oleh : Vivi Sofia*

**PENINGKATAN KECEPATAN DISOLUSI INTRINSIK PIROKSİKAM  
MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT DENGAN  
POLIETILEN GLIKOL 6000**

**INCREASING THE INTRINSIC DISSOLUTION RATE OF  
PIROXICAM BY SOLID DISPERSION USING  
POLYETHYLENEGLICOL 6000**

*M. Fardiyannoor, Iis Wahyuningsih, Tedjo Yuwono*  
*Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta*  
*Jl. Prof. Dr. Supomo, telp. (0274) 379418*

**Abstrak**

Piroksikam merupakan obat analgetik, anti reumatik dan anti radang, yang sangat sukar larut dalam air. Obat yang demikian pada umumnya kecepatan disolusi menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya. Dengan meningkatnya kecepatan disolusi maka ketersediaan hayatinya akan lebih baik. Tujuan dari penelitian ini untuk meningkatkan kecepatan disolusi, melalui sistem dispersi padat dengan bahan pembantu polietilen glikol 6000 (PEG 6000). Pada penelitian ini dilakukan uji kecepatan disolusi intrinsik piroksikam (Px) dalam bentuk dispersi padat Px-PEG 6000 dengan perbandingan 1:0,5 dan 1:1. Uji disolusi dilakukan dengan kecepatan putar 100 rpm dengan medium air suling bebas CO<sub>2</sub>, Px yang terlarut ditentukan kadarnya secara spektrofotometri UV pada  $\lambda$  353 nm. Interaksi Px-PEG 6000 dianalisis dari spektra inframerahnya. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat dengan PEG 6000 dapat meningkatkan kecepatan disolusi intrinsik Px secara bermakna berdasarkan uji statistik Anova satu jalan dan uji t test ( $P=0,05$ ) pada perbandingan 1:0,5 dan 1:1 serta uji statistik yang sama antara Px-PEG 6000 1:0,5 dan 1:1 terjadi peningkatan kecepatan disolusi intrinsik yang bermakna. Hasil dari analisis spektra inframerah Px, PEG 6000, campuran fisik dan kopresipitat Px-PEG 6000 terjadi pergeseran spektra gugus fungsi akibat kompleksasi, berarti terjadi ikatan antara Px dan PEG 6000.

**Kata kunci :** Piroksikam, polietilen glikol 6000, dispersi padat, disolusi intrinsik.



### Abstract

*Piroxicam (Px) is a medicine which has analgesic, anti rheumatic and anti inflammatory activity, and very slightly soluble in water, because of its' poor solubility, the dissolution rate will be the rate limiting step in the absorption process. By increasing the dissolution rate, the bioavailability can be improved. The aim of this study was to increase the dissolution rate of piroxicam, carried out by making solid dispersion, with polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) as the enhancer of dissolution rate. The compositions of Px-PEG 6000 were 1:0,5 and 1:1. Then the results were tested by intrinsic dissolution rate at  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  and 100 rpm, using free carbon dioxide water as the medium of dissolution. The concentration of Px dissolved were analysed UV spectrophotometrically at 353 nm. The interaction of Px-PEG 6000 was analysed using IR spectroscopy. It was evident that the solid dispersion of Px-PEG 6000 (1:0,5 and 1:1) could improve the intrinsic dissolution rate of Px significantly, by using one way Anova statistic and t test. It also was found that the intrinsic dissolution rate of Px-PEG 6000 1:0,5 and 1:1 was significant different. The result from infra-red spectra of the piroxicam (Px), PEG 6000, physical mixture of Px-PEG 6000 and Px-PEG 6000 coprecipitate showed the effect friction of function bound of complex, means that there is bound between Px and PEG 6000.*

**Key words :** *Piroxicam, polyethylene glycol 6000, solid dispersion, intrinsic dissolution.*

### Pendahuluan

Pada umumnya obat yang penggunaannya melalui peroral diabsorpsi dari saluran pencernaan dengan mekanisme difusi pasif, dengan demikian obat tersebut harus terdispersi molekuler dalam cairan pencernaan. Ketersediaan bahan obat dalam bentuk yang terdispersi molekuler banyak tergantung pada laju pelarutan bahan obat dari sediaannya. Bahan obat yang kelarutannya kecil umumnya laju disolusinya menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya dan ketersediaan hayati obat rendah, karena sebagian obat akan terbuang dari tempat absorpsinya sebelum obat sempat terdispersi secara molekuler (Anonim, 1984, Anonim 1985).

Dengan perkembangan ilmu dan teknologi produksi serta pengujian mutu sediaan farmasi, uji disolusi sangat penting dilakukan, terutama untuk sediaan padat pada pemberian oral yang mengandung zat aktif yang sukar larut (Ansel, 1989).

Pada umumnya beberapa monografi sediaan tablet dalam farmakope telah tercantum persyaratan hasil uji disolusi yang harus dicapai. Hasil uji disolusi ini digunakan sebagai prosedur kontrol mutu yang biasa dilakukan menurut cara produksi yang baik. Selain itu hasil uji disolusi merupakan pengujian mutu sediaan tablet dari *batch* ke *batch*. Jika hasil uji disolusi sangat berbeda dari *batch* yang satu ke *batch* yang lain, maka ini merupakan suatu peringatan, bahwa zat aktif atau zat eksipien atau proses formulasi dan proses pabrikasi mungkin diluar kontrol. Data uji disolusi juga penting pada pengembangan mutu sediaan (Ansel, 1989).

Piroksikam merupakan obat anti reumatik. Suatu obat yang memiliki aktivitas demikian dikehendaki efek yang cepat dan respon terapeutik yang maksimal, maka obat tersebut harus cepat diabsorpsi untuk mencapai kadar efektif minimum dalam darah. Kecepatan absorpsi obat dapat dipengaruhi oleh kecepatan pelarutannya dalam cairan badan, sedangkan kecepatan pelarutan sangat dipengaruhi oleh



kelarutan bahan obat. Obat yang mempunyai kelarutan yang kecil maka kecepatan disolusinya juga kecil.

Piroksikam sangat sukar larut dalam air. Untuk obat yang mempunyai masalah dalam kelarutannya, disolusinya rendah dan absorpsinya cenderung tidak teratur, lambat dan tidak sempurna (Chiou and Riegelman, 1971). Untuk merancang produk obat agar cepat diabsorpsi diperlukan upaya meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusinya. Banyak peneliti yang membuktikan adanya korelasi antara kecepatan disolusi dengan kecepatan absorpsi untuk obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (Gohel, *et.al*, 1996).

Berdasarkan hukum Fick I tentang difusi (Hadi, 2000), yaitu :

$$J = -D \frac{dc}{dx} \dots \dots \dots (1)$$

dimana J adalah fluks ( $\text{mg cm}^{-2} \text{ menit}^{-1}$ ), D adalah tetapan kecepatan difusi dan  $\frac{dc}{dx}$  adalah gradien kadar zat padat.

Berdasar persamaan Sutherland-Enstain (Hadi, 2000), koefisien difusi dapat dinyatakan :

$$D = \frac{RT}{6} \dots \dots \dots (2)$$

Dengan D= koefisien difusi, R= tetapan gas, T= suhu mutlak,  $\eta$ = viskositas medium, r= jari-jari molekul dan N= bilangan Avogadro

Berbagai pendekatan telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan, kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati suatu obat. Dengan kemajuan teknologi di bidang farmasi, kelarutan suatu bahan obay tidak lagi menjadi kendala utama. Beberapa metode untuk meningkatkan kelarutan obat dapat digunakan, antara lain melalui : pembentukan garam, perubahan struktur internal kristal (polimorfi) atau penambahan suatu bahan penolong, misalnya bahan pembentuk kompleks, surfaktan dan cosolven (Martin, *et.al*, 1993).

Berdasarkan struktur kimianya, polietilen glikol 6000 (PEG 6000) diperkirakan dapat meningkatkan kecepatan disolusi piroksikam melalui pembentukan dispersi padat. Penggunaan PEG 6000 (polimer) sebagai pembawa memberikan beberapa keuntungan yaitu sifatnya yang tidak toksik, berbentuk kristal, polimer larut air dan relatif murah. Diprediksikan bahwa sejumlah obat dapat terjebak dalam ruang interstisial ketika larutan jenuh panas campuran obat-PEG didinginkan secara cepat sehingga dapat menghasilkan kecepatan disolusi yang cepat (Sastrohamidjojo, 2001, Save, and Venkitachalam, 1992).

Mengingat bahwa piroksikam memiliki sifat-sifat biofarmasetik yang kurang baik yaitu kelarutannya sangat kecil, maka pembentukan dispersi padat obat tersebut dapat dikembangkan dalam upaya untuk menaikkan kecepatan disolusinya.

## Metode Penelitian

### Bahan

Bahan utama dalam penelitian ini adalah piroksikam (derajat farmasi, diperoleh dari PT. Dexa Medica, Palembang), polietilen glikol 6000 dan paraffin padat (derajat farmasi, diperoleh dari Brataco Chemika). Pelarut yang digunakan adalah air suling bebas  $\text{CO}_2$  (Laboratorium Kimia Analisis UAD), NaOH dan aseton masing-masing derajat analisis (E. Merck).

### Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi spektrofotometer UV-Vis 1700 PC (Shimadzu), timbangan analitik Mettler Toledo (AG-285), spektrofotometer IR (Shimadzu FTIR-8201PC), motor pengaduk Ika Labortechnik RW 20.n, Julabo V thermostat, tabung percobaan disolusi dan penyangga (*holder*) tablet untuk percobaan disolusi rancangan Yuwono modifikasi penyangga Wood dan kawan-kawan, cetakan *pellet*



spektrofotometer IR (digilab), alat-alat gelas dan stopwatch.

### Metode Kerja

Pembuatan dispersi padat piroksikam dengan PEG 6000

Serbuk sistem dispersi padat dibuat dengan dua macam komposisi piroksikam dengan PEG 6000 yaitu dengan perbandingan 1 : 0,5 dan 1 : 1. Dispersi padat piroksikam-PEG 6000 dibuat dengan metode pelarutan, dengan melarutkan kedua zat menggunakan aseton sebagai pelarut hingga tepat larut, kemudian campuran ini segera diuapkan di atas *waterbath* sampai kering. Kopresipitat yang diperoleh selanjutnya digerus dalam mortir.

Pembuatan pellet

Pellet bentuk tablet dibuat dengan mencetak kira-kira 300 mg serbuk piroksikam, dispersi padat piroksikam-PEG 6000 1:0,5 dan dispersi padat piroksikam - PEG 6000 1:1 melalui alat penekan hidrolik dengan tekanan 1,5 ton selama 5 menit dalam cetakan *pellet* spektrofotometer inframerah.

Penentuan kecepatan disolusi intrinsik piroksikam

*Pellet* ditaruh pada penyangga, lalu bagian atas *pellet* dituangi paraffin padat yang dicairkan sehingga hanya satu permukaan *pellet* yang langsung bersinggungan dengan medium

disolusi. Penyangga yang sudah diisi sampel ditutup dan dihubungkan dengan motor pemutar. Tabung disolusi diisi dengan medium disolusi yaitu air suling bebas CO<sub>2</sub> sebanyak 50,0 ml, suhunya diatur dengan thermostat pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . *Pellet* yang sudah dipasang pada penyangga dicelupkan dalam medium disolusi, diatur agar tidak ada gelembung udara di bawahnya, lalu dipasang pada motor pemutar dan segera diputar dengan kecepatan 100 putaran per menit. Sampel hasil disolusi diambil 3,0 ml tiap selang waktu 20; 30; 45; 60; 75; 90; dan 120 menit. Cairan yang diambil diganti dengan medium disolusi dengan volume dan suhu yang sama.

Hasil pengambilan sampel ditambah NaOH  $1,25 \cdot 10^{-3}$  N sampai 5 ml selanjutnya absorbansi dibaca dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum 353,0 nm.

Penentuan interaksi antara piroksikam(Px) dengan PEG 6000

*Pellet* yang diperoleh diletakkan pada sel sampel, kemudian direkam serapannya pada bilangan gelombang 4000 – 400 cm<sup>-1</sup>.

### Hasil dan Pembahasan

Kecepatan disolusi intrinsik adalah penentuan massa yang larut dalam suatu sistem pada luas permukaan yang konstan tiap satuan waktu (Anonim, 2004). Jumlah Px yang terdisolusi dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Jumlah Px yang terdisolusi tiap satuan luas (W/A)

No.	Waktu (menit)	W/A (mg/cm <sup>2</sup> )		
		Px	Px - PEG 1:0,5	Px - PEG 1:1
1	20	0,07 ± 0,01	0,27 ± 0,04	0,20 ± 0,03
2	30	0,10 ± 0,02	0,33 ± 0,04	0,25 ± 0,03
3	45	0,15 ± 0,02	0,43 ± 0,04	0,32 ± 0,03
4	60	0,20 ± 0,02	0,53 ± 0,03	0,39 ± 0,04
5	75	0,25 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,45 ± 0,03
6	90	0,30 ± 0,03	0,73 ± 0,03	0,52 ± 0,04
7	120	0,39 ± 0,04	0,91 ± 0,05	0,65 ± 0,04

Ket : x ± SD

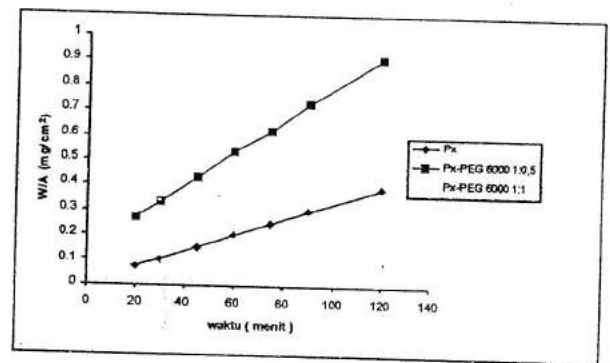


Dari tabel I, selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah Px rata-rata yang terlarut dengan waktu disolusi (menit) tersaji pada gambar 1. Kurva hubungan antara W/A dengan waktu disolusi membentuk kurva yang *linear* dengan harga  $r$  untuk Piroksikam; Px - PEG 6000 1:0,5; dan Px - PEG 6000 1:1 berturut turut adalah : 0,9998; 0,9998; dan 0,9997. Sedangkan harga  $r$  tabel untuk sampel yang berjumlah 7,  $db = 5$  dengan taraf kepercayaan 95 % adalah 0,754 (Martin, A., Bustamante, P. and Chun, A.H.C., 1993). Karena harga  $r$  hitung dari ketiga kurva tersebut lebih besar dari  $r$  tabel, maka persamaan regresi *linear* dari kurva tersebut dapat digunakan untuk menghitung nilai kecepatan disolusi intrinsik piroksikam.

Dari gambar 1 diperoleh gambaran bahwa piroksikam yang terlarut semakin meningkat dengan bertambahnya waktu disolusi dan bertambahnya jumlah PEG 6000 yang digunakan sebagai pengkompleks tidak selalu meningkatkan piroksikam yang terlarut. Hal ini kemungkinan terjadi karena pada formula Px-PEG 6000 1:0,5 merupakan rasio campuran kritis antara piroksikam dengan PEG 6000 yang dapat memberikan kecepatan disolusi paling besar. Peningkatan konsentrasi bahan pembawa atau *carrier* tidak selalu memiliki korelasi yang *linear* dengan kecepatan disolusi. Peningkatan kecepatan disolusi yang optimum terjadi sampai pada konsentrasi pembawa yang optimum dan kemudian kecepatan disolusi turun kembali jika konsentrasi pembawa dinaikkan di atas konsentrasi optimum (Sastrohamidjojo, 2001).

Peningkatan jumlah PEG 6000 menyebabkan pembentukan gel yang dapat menghalangi lapisan difusi melalui mekanisme peningkatan kekentalan lapisan difusi sehingga dibutuhkan waktu yang relatif lama untuk menembus lapisan difusi. Hal ini membuktikan bahwa kecepatan disolusi berbanding terbalik dengan viskositas. Sesuai dengan Hukum Fick pertama yang digunakan untuk menghitung

kecepatan disolusi menyatakan salah satu faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi adalah koefisien difusi ( $D$ ) seperti tersaji pada persamaan 1 (Gohel, *et.al.* 1996). Nilai koefisien difusi disini salah satunya dipengaruhi oleh viskositas atau kekentalan sesuai dengan persamaan Sutherland dan Enstain, yang dapat dilihat pada persamaan 2. Ini berarti bahwa semakin kecil kecepatan difusi melintasi lapisan *stagnant* maka semakin kecil pula kecepatan disolusinya.



Gambar 1. Kurva hubungan antara W/A dengan waktu disolusi piroksikam dari dispersi padat piroksikam - PEG 6000

Kecepatan disolusi intrinsik dari *pellet* piroksikam merupakan *slope* dari persamaan regresi linear antara W/A dengan waktu disolusi, seperti tersaji pada tabel II.

Untuk melihat apakah dari ketiga data di atas terdistribusi normal atau tidak maka dilakukan uji statistik yaitu Uji Kolmogorov-Smirnov (Save and Venkitachalam, 1992), didapatkan hasil yaitu data-data di atas terdistribusi normal dan homogen dengan nilai probabilitas lebih besar dari 0,05 yaitu 0,736. Untuk mengetahui kecepatan disolusi intrinsik piroksikam dari ketiga perlakuan berbeda bermakna atau tidak selanjutnya analisis data menggunakan statistik Anova. Ternyata ada perbedaan yang bermakna hal ini ditunjukkan dengan nilai probabilitas 0,000, jika  $P < 0,05$  maka terdapat perbedaan yang bermakna dengan bermacam-macam kadar PEG 6000 yang digunakan. Untuk mengetahui ada



Tabel II. Kecepatan disolusi intrinsik piroksikam dari pellet Px, Px - PEG 6000 1:0,5 dan 1:1

No sampel	k dalam mg cm <sup>-2</sup> menit <sup>-1</sup>		
	Px	Px - PEG 6000 1:0,5	Px - PEG 6000 1:1
1	3,72.10-3	5,78.10-3	4,30.10-3
2	2,94.10-3	7,73.10-3	4,06.10-3
3	3,14.10-3	6,44.10-3	4,88.10-3
4	2,92.10-3	6,91.10-3	4,23.10-3
5	3,34.10-3	5,59.10-3	5,14.10-3
6	3,08.10-3	6,18.10-3	4,13.10-3
K rata-rata	3,19.10-3 ± 3,0.10-4	6,44.10-3 ± 7,9.10-4	4,46.10-3 ± 4,4.10-4

Ket : x ± SD

perbedaan yang bermakna antar perlakuan dilakukan uji t, ternyata perbedaan antara kecepatan disolusi Px, Px-PEG 6000 1:0,5 dan Px-PEG 6000 1:1 bermakna yang ditunjukkan dengan nilai probabilitas yang kurang dari 0,05 ( $P < 0,05$ ). Jika  $P < 0,05$  maka dapat diambil kesimpulan bahwa dari ketiga data kecepatan disolusi intrinsik tersebut memang berbeda secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan disolusi intrinsik piroksikam dengan penambahan PEG 6000 pada kedua perbandingan (1:0,5 dan 1:1) yang digunakan memberikan peningkatan kecepatan disolusi intrinsik piroksikam yang bermakna terhadap piroksikam murni.

Kecepatan disolusi intrinsik piroksikam dengan penambahan PEG 6000 pada perbandingan 1:0,5 memberikan peningkatan kecepatan disolusi intrinsik yang paling besar dibandingkan perbandingan 1:1 dan piroksikam murni, sedangkan pada perbandingan 1:1 kecepatan disolusi intrinsiknya lebih besar dibanding dengan piroksikam murni. Oleh karena itu rancangan formulasi sediaan piroksikam dapat dianjurkan menggunakan penambahan PEG 6000 dengan perbandingan 1:0,5 karena dengan perbandingan ini peningkatan kecepatan disolusi intrinsiknya besar.

Peningkatan kecepatan disolusi intrinsik piroksikam karena adanya pengurangan ukuran partikel Px yang terdispersi merata dalam PEG

6000 sehingga luas permukaan yang bersinggungan dengan medium semakin besar (Shargel and Yu, 2005). Hal lain yang memungkinkan meningkatnya kecepatan disolusi intrinsiknya oleh adanya perubahan struktur internal kristal Px (*polimorfi*). Penyebab karena PEG 6000 bekerja menghalangi terjadinya agregasi dan aglomerasi partikel obat. Terbentuknya kompleks molekuler antara piroksikam dengan PEG 6000 juga dapat meningkatkan kecepatan disolusi intrinsik piroksikam.

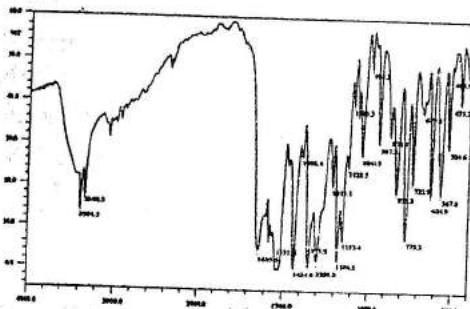
### Interaksi Piroksikam dengan Zat Pembawa PEG 6000

Untuk mengetahui interaksi antara piroksikam dengan PEG 6000 dianalisis secara spektroskopi inframerah dari senyawa piroksikam tunggal, PEG 6000 tunggal, kopresipitat piroksikam-PEG 6000, serta campuran fisik piroksikam-PEG 6000 dengan perbandingan yang sama. Berdasarkan spektra dari gambar 2 dan 3 dapat dilihat bahwa antara campuran fisik dan kopresipitat antara piroksikam dan PEG 6000, memiliki spektra yang berbeda. Perbedaan ini terjadi karena kemungkinan adanya perbedaan perlakuan dari sampel tersebut atau terbentuknya kompleks antara piroksikam dan PEG 6000. Pada penyediaan kopresipitat adanya pelarut yang diuapkan mungkin menjadi mediator terbentuknya ikatan antara piroksikam dan PEG

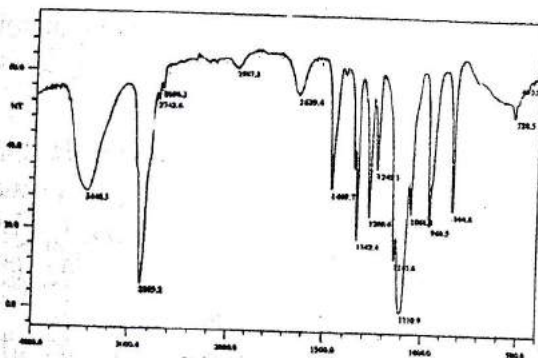


6000, sementara pada campuran fisik antara piroksikam dengan PEG 6000 hanya dicampur begitu saja.

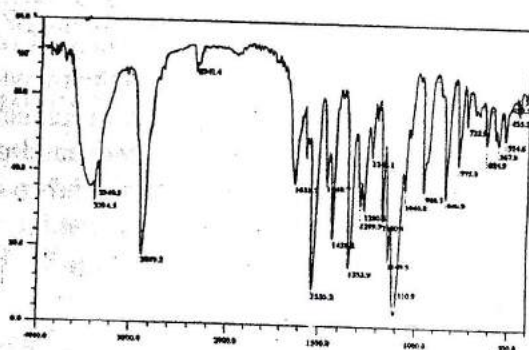
Interpretasi spektra inframerah ditekan-kan pada pergeseran pita-pita puncak, profil, serta intensitas spektra pada daerah bilangan gelombang yang karakteristik pada spektra piroksikam, PEG 6000, kopresipitat piroksikam-PEG 6000 dan campuran fisik piroksikam-PEG 6000. Spektra inframerah dari piroksikam, PEG 6000, campuran fisik dan kopresipitat dapat dilihat pada gambar 2, 3, 4 dan 5.



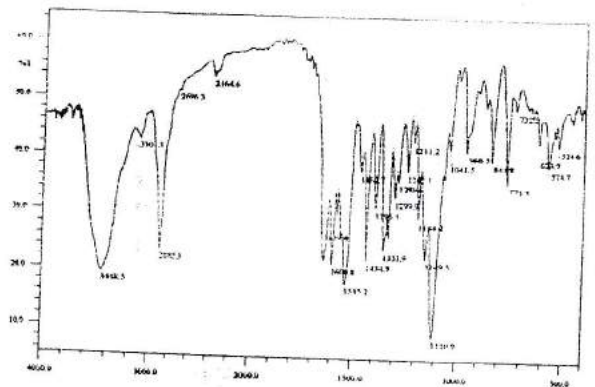
Gambar 2. Spektra Inframerah piroksikam



Gambar 3. Spektra inframerah polietilen glikol 6000 (PEG 6000)



Gambar 4. Spektra inframerah Px-PEG 6000 campuran fisik



Gambar 5. Spektra inframerah Px-PEG 6000 dispersi padat

Spektra inframerah digunakan untuk mengetahui gugus fungsional yang terdapat pada senyawa piroksikam tunggal, PEG 6000 tunggal, dan membandingkan dengan campuran fisik piroksikam – PEG 6000 serta kopresipitat dari senyawa tersebut. Dalam menginterpretasikan hasil spektra inframerah ini dititik beratkan pada daerah sekitar  $3650 - 3200 \text{ cm}^{-1}$  (rentangan O-H),  $3500 - 3100 \text{ cm}^{-1}$  (rentangan N-H),  $3000 - 2850 \text{ cm}^{-1}$  (rentangan C-H),  $1800 - 1600 \text{ cm}^{-1}$  (rentangan C=O),  $1350 - 1150 \text{ cm}^{-1}$  (rentangan S=O) (Swanepoel, *et.al* 2000).

Interaksi yang terjadi dapat dianalisis dari pergeseran pita ataupun perubahan profil spektra. Pada rentangan gugus O-H muncul dengan intensitas yang medium dan sangat karakteristik dimana muncul spektra yang lebar yang diakibatkan oleh ikatan hidrogen molekuler, spektra piroksikam muncul pada daerah bilangan  $3340 \text{ cm}^{-1}$ , PEG 6000 muncul pada daerah bilangan  $3448 \text{ cm}^{-1}$ , kopresipitat muncul pada daerah  $3448 \text{ cm}^{-1}$  dan spektra campuran fisik muncul pada daerah bilangan  $3340 \text{ cm}^{-1}$ . Pada serapan O-H terjadi pergeseran panjang gelombang ke kiri dari perubahan profil antara campuran fisik dan kopresipitat.

Pada rentangan C=O, pada spektra piroksikam senyawa tunggal, muncul pita serapan pada bilangan gelombang  $1635 \text{ cm}^{-1}$  dengan intensitas kuat, campuran fisik muncul pada daerah bilangan gelombang  $1631 \text{ cm}^{-1}$  dan



kopresipitat muncul pada bilangan gelombang  $1639\text{ cm}^{-1}$ , sedangkan pada PEG 6000 serapan  $\text{C}=\text{O}$  tidak muncul karena di dalam struktur PEG 6000 memang tidak terdapat gugus fungsional ini. Pada serapan  $\text{C}=\text{O}$  terjadi pergeseran ke kiri dengan intensitas yang lebih kuat pada profil kopresipitat. Pergeseran ini kemungkinan terjadi karena adanya ikatan antara atom O pada struktur piroksikam yang bermuatan negatif dengan atom C pada struktur PEG 6000 yang bermuatan positif. Rentangan  $\text{C}=\text{C}$  aromatik pada piroksikam muncul pada bilangan gelombang  $1434\text{ cm}^{-1}$  dengan intensitas kuat, campuran fisik terlihat pada bilangan gelombang  $1438\text{ cm}^{-1}$  dan kopresipitat muncul pada bilangan gelombang  $1434\text{ cm}^{-1}$ .

Rentangan N-H amida muncul pada bilangan gelombang  $3394\text{ cm}^{-1}$  pada campuran fisik dan hilang pada kopresipitat karena tumpang tindih dengan rentangan gugus OH sehingga spektra tidak tampak.

Rentangan  $\text{S}=\text{O}$  piroksikam ditunjukkan pada bilangan gelombang  $1299\text{ cm}^{-1}$ , campuran fisik pada bilangan gelombang  $1280\text{ cm}^{-1}$ , sedangkan pada kopresipitat muncul pada bilangan gelombang  $1299\text{ cm}^{-1}$  dengan intensitas kuat, disini terjadi perubahan profil dan penurunan intensitas.

Rentangan C-O muncul pada bilangan gelombang  $1184\text{ cm}^{-1}$  pada piroksikam dan  $1110\text{ cm}^{-1}$  pada campuran fisik maupun kopresipitat dengan intensitas kuat. Pita serapan dari gugus metil muncul pada bilangan gelombang  $1353\text{ cm}^{-1}$ , baik campuran fisik maupun kopresipitat. C-H bengkokan dengan intensitas sedang,  $=\text{C}-\text{H}$  aromatik intensitas sedang dan C-H alifatik intensitas kuat berturut-turut muncul pada bilangan gelombang  $840\text{ cm}^{-1}$ ;  $775\text{ cm}^{-1}$ ;  $2885\text{ cm}^{-1}$  pada campuran fisik maupun kopresipitat. Mono substitusi pada cincin ditunjukkan dengan intensitas sedang pada bilangan gelombang  $624\text{ cm}^{-1}$  pada campuran fisik maupun kopresipitat.

Pergeseran pita-pita di atas kemungkinan disebabkan karena perbedaan substituen pada senyawa murni (piroksikam dan PEG 6000), campuran fisik dengan kopresipitat sebagai akibat terbentuknya kompleks pada kopresipitat. Secara umum, faktor-faktor yang mempengaruhi frekuensi pada spektrum inframerah antara lain : penggabungan (*coupling*), vibrasi, ikatan hidrogen, perpanjangan ikatan OH dalam ikatan hidrogen, interaksi kabut *phi*, efek elektronik, sudut ikatan dan efek medan (Swanepoel, *et al*, 2000).

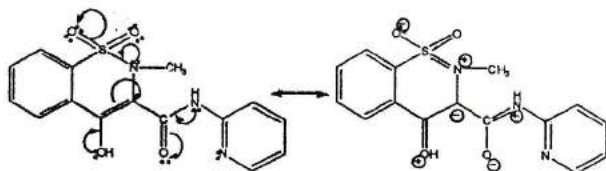
Kemudian pada beberapa gugus fungsi terlihat bahwa intensitas maupun daerah munculnya bilangan gelombang terlihat tidak ada perbedaan antara campuran fisik dengan kopresipitat, hal ini kemungkinan disebabkan karena tekanan yang kuat pada saat pembuatan *pellet* campuran fisik pada pembacaan spektrum inframerah yang menyebabkan terbentuknya ikatan antara piroksikam dengan PEG 6000.

Kompleks antara piroksikam dan PEG 6000 terjadi melalui interaksi elektron hasil delokalisasi antara piroksikam dan PEG 6000 sehingga dimungkinkan terjadinya interaksi yang dapat meningkatkan kelarutan piroksikam.

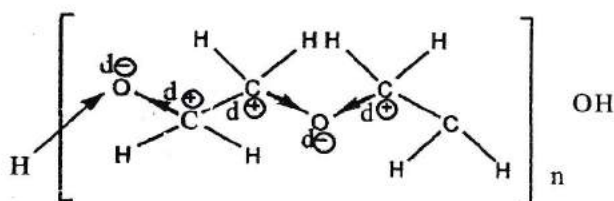
Dilihat dari struktur piroksikam dan PEG 6000 memungkinkan terjadinya ikatan. Kemungkinan terjadinya ikatan dapat dilihat pada gambar 5. Delokalisasi muatan pada struktur piroksikam dimulai dari pemutusan ikatan *phi* pada C karbonil yang menyebabkan O menjadi bermuatan negatif dan C bermuatan positif, karena tendensi atom O untuk menarik elektron lebih besar dari pada atom C sehingga atom O cenderung bermuatan negatif dibandingkan dengan atom C. Sementara pada struktur PEG 6000 terjadi melalui mekanisme induksi dari atom C ke atom O karena tendensi menarik elektron atom O lebih besar dari pada atom C sehingga menyebabkan atom O bermuatan parsial negatif dan atom C be-



muatan parsial positif. Pembentukan kompleks antara piroksikam dan PEG 6000 diduga melalui interaksi muatan negatif dan positif yang terdapat pada kedua struktur molekul tersebut. Bentuk delokalisasi elektron yang terjadi pada molekul piroksikam dan PEG 6000 dapat dilihat pada gambar 6 dan 7.



Gambar 6. Delokalisasi elektron molekul piroksikam.



Gambar 7. Pengaruh elektronegatifitas atom O terhadap muatan parsial PEG 6000

### Kesimpulan

1. Pembentukan dispersi padat piroksikam dengan PEG 6000 dengan perbandingan 1:0,5 dan 1:1 dapat meningkatkan kecepatan disolusi intrinsik terhadap piroksikam murni secara bermakna.
2. Pembuatan dispersi padat piroksikam dengan PEG 6000 dapat membentuk kompleks yang ditandai dengan hasil spektra IR dari piroksikam, PEG 6000, campuran fisik Px-PEG 6000 dan kopresipitat Px-PEG 6000 yang mengalami pergeseran dan terjadi perubahan profil spektra.

### Daftar Pustaka

Anonim, 1986, *Beberapa Aspek Pokok Pengujian Mutu Perbekalan Farmasi*, 1-38, Direktorat Jenderal Pemeriksaan Obat dan Makanan, Departemen

Kesehatan RI, Japan International Cooperation Agency (JICA).

Anonim, 2004, *Pengolahan Data Statistik dengan SPSS 12*, 127-179, Penerbit ANDI dengan Wahana Komputer Semarang, Yogyakarta.

Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Alih bahasa Farida Ibrahim, Edisi IV, 124-134, 244-272, UI Press. Jakarta.

Chiou, W.L., and Riegelman, S., 1971, *Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System*, *J. Pharm. Sci.*, 60 (9), 1281-1301.

Gohel, M.C., M.R. Patel, and K.V. Patel, 1996, *Studies in Dissolution Enhancement of Nifedipine*, *Drug .Dev. Ind. Pharm.*, 22,23, 263-268.

Hadi, S., 2000, *Statistik*, jilid II, 359, Penerbit ANDI, Yogyakarta.

Martin, A., Bustamante, P., and Chun, A.H.C., 1993, *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in The Pharmaceutical Sciences*, 4<sup>th</sup> Edition, 330-334, 401, Lea and Febiger, Philadelphia.

Sastrohamidjojo, H., 2001, *Spektroskopi*, edisi II, 1-42, Liberty, Yogyakarta.

Save, T., and Venkitachalam, P., 1992, *Studies on Dispersion of Nifedipin*, *J. Pharm.*, 18,1663-1667

Shargel, L and Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5<sup>th</sup>. Edition, 411-424, The McGraw-Hill Companies, Inc, Singapore.

Swanepoel, E., Lienbennerg, W., Melgardt, M., and Theo G., Dekker, 2000, *Dissolution Properties of Piroxicam Powders and Capsules as a Fubction of Particle Size and The Agglomeration Of Powders*,



*Drug. Dev. Ind. Pharm.* 7, 26 (10), 1067-1076.

Ansel, H. C., 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Ed IV, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, 120-123, 153, UI Press, Jakarta

Gibaldi, M., 1984, *Biopharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup>, Lea and Febiger Philadelphia, 49-50, 59-60.

Yalkowsky, S. H., 1981, *Techniques of Solubilization of Drugs*, pp. 135-143, Marcel dekker, New York.